

Matti Lehtinen, Pekka Nieminen ja Jorma Paavonen

HPV-rokotuksen vaikuttavuus Suomessa

Onkogeenisten HPV-tyyppien aiheuttama suuri tautitaakka pienenee vaikuttavalla HPV-rokotusohjelmalla. Tavoitteena oleva suuri rokotuskattavuus mahdollistaa jopa HPV:n hävittämisen, jos rokoteohjelma on sukupuolineutraali. HPV-rokotteet ovat turvallisia, ja niiden terveyshyödyt ylittävät moninkertaisesti terveyshaitat. Mitään ihmisrokotetta ei ole tutkittu yhtä perusteellisesti kuin HPV-rokotetta, jonka vaikuttavan käytön myötä voidaan odottaa merkittäviä kustannussäästöjä.

HPV:n eli papilloomaviruksen aiheuttama tautitaakka on suuri. Naisten syöivistä 9 % ja miesten syöivistä 1 % on HPV:n aiheuttamia (1). Suuren syöpäriskin HPV-tyyppejä on kolmetoista. Kohdunkaulasyöpään (HPV:n syyosuus 100 %) sairastuu vuosittain 530 000 naista maailmassa, Suomessa 160. Alle 40-vuotiaiden kohdunkaulasyövän ilmaantuvuus on meillä kolminkertaistunut papakokeiden runsaudesta huolimatta (2,3).

HPV:n syyosuus on merkittävä myös peräaukko- ja emätinsyövän (80 %), penissyövän (50 %), ulkosynnyntisyöpien ja suunielusyövän (30 %) osalta (1). Länsimaissa HPV-positiivisten suunielusyöpien aiheuttama tautitaakka on ylittämässä kohdunkaulasyövän ilmaantuvuuden ja vaatiikin siksi ehkäiseviä toimenpiteitä (4).

HPV-rokotteen lyhyt historia

HPV-rokotteen kehittäminen on menestystarina, joka alkaa Nobelin palkinnon saaneesta HPV-syöpähypoteesista (5). HPV16 löytyi kohdunkaulasyövästä vuonna 1983 (6). Kausaalisuus varmistui myöhemmissä tutkimuksissa: HPV16 ja HPV18 aiheuttivat 10–20-kertaisen riskin sairastua kohdunkaulasyöpään sekä suuren emätin-, ulkosynnytin-, peräaukko- penis- ja suunielusyöpäriskin (7–10). Viruksen kaltaisten partikkelien tuottaminen mahdollisti rokotteen kehittämisen HPV:n pintaproteiinista (11). Ensimmäinen satunnaistettu HPV-rokotetutkimus alkoi Suomessa vuonna 1999.

Vuosina 2002 ja 2004 alkaneissa eri HPV-tyyppien rokotetutkimuksissa 10 % ja 25 % tutkittavista oli Suomesta (12,13). Tutkimukseen rekrytoitiin 16–17-vuotiaita suomalaistytöitä väestöpohjaisesti, ilman partnerimäärään liittyviä poissulkukriteereitä (12,13). Tämä mahdollisti 3 300 HPV-rokotetun ja 15 500 rokottamattoman verrokin syövän esiasteiden ilmaantuvuuksien vertailun (14). HPV-rokotteet suojaavat aikaisemmin HPV:lle altistumattomia lähes 100 %:n teholla HPV16/18-positiivisilta kohdunkaulasyövän vaikeimmilta esiasteilta ja ehkäisevät leviävää syöpää (15,16).

HPV-rokotteiden turvallisuus

Gloaalien HPV-rokotetutkimusten neljän vuoden aktiivisessa seurannassa todettiin pistoskohdan kipua (enintään 70 %:lla), punoitusta (alle 20 %:lla) tai turvotusta (alle 15 %:lla), ohimenevää päänsärkyä (alle 25 %:lla) sekä lyhytaikaista kuumeilua (alle 5 %:lla) (11,12). Nämä välittömät haittavaikutukset olivat lieviä. Kymmeniätuhansia nuoria naisia rokotettaessa ei voitu tutkimuksen aikana välttää raskauksia ehkäisyneuvonnasta ja ilmaisesta ehkäisystä huolimatta. HPV-rokotteiden ei ole tutkimuksissa ja rokoteohjelmissa todettu lisännen keskenmenoja tai muita raskaushäiriöitä (17,18).

Hyvin harvinainen rokotteen turvallisuuden liittyvä riski on autoimmuunitaudin kehittyminen. Jos rokoteantigeeni ja jokin ihmisen kudospoteiineista ristiinreagoisivat, immunologinen toleranssi voisi pettää. Yhdestä

proteiinista koostuvan HPV-rokotteen osalta tämä on epätodennäköistä. HPV-rokote herättää paljon kapeamman immuunivasteen kuin vanhat tuberkuloosi- tai hinkuyskärokotteet. Rokotteiden apuaineet saattaisivat myös edesauttaa geneettisesti alttiiden yksilöiden autoimmuunitautiprosessia, mutta HPV-rokotteiden apuaineita (alumiiniyhdisteet tai monofosfolipidi) ei ole liitetty autoimmuunitauteihin. Autoimmuunitaudit syntyvät vaihteittain, joten huolellinen seuranta on alusta asti ollut tärkeää. Pohjoismaisten terveystietokantojen perusteella ei ole todettu autoimmuunitautien lisääntymistä sen enempää varhaisissa väestöpohjaisissa rokotetutkimuksissa kuin myöhemmissä HPV-rokoteohjelmissakaan (**KUVA 1**) (19,20).

HPV-rokotteiden teho

Satunnaistettu kontrolloitu FUTURE-tutkimus (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) nelivalenttisella tyyppien 6, 11, 16 ja 18 HPV-rokotteella alkoi vuonna 2002. Tutkimukseen rekrytoitiin 17 622 naista, joiden ikä oli 16–26 vuotta, Suomen 1 749 osallistujaa olivat 16–17-vuotiaita. HPV- tai lumerokote annettiin kolmen rokotteen sarjana, jossa toinen annettiin kahden ja kolmas kuuden kuukauden kuluttua ensimmäisestä. Seuranta-aika oli neljä vuotta (12).

Satunnaistettu kontrolloitu PATRICIA-tutkimus (the PApilloma TRIal against Cancer In young Adults) kaksivalenttisella HPV16/18-rokotteella alkoi vuonna 2004. Tutkimukseen rekrytoitiin 18 644 naista, joiden ikä oli 15–25 vuotta, Suomen 4 809 osallistujaa olivat 16–17-vuotiaita. HPV-rokote tai verrokkirokotteena käytetty inaktivoitu hepatiitti A -rokote annettiin kolmen rokotuksen sarjana, jossa toinen annettiin kuukauden ja kolmas kuuden kuukauden kuluttua ensimmäisestä. Seuranta-aika oli neljä vuotta (13).

Tutkimukset osoittivat rokotteiden suojaavan aikaisemmin HPV:lle altistumattomia lähes 100 %:n teholla HPV16/18-positiivisilta kohdunkaulasyövän vaikeilta esiasteilta (12,13).

Kaksivalenttisen rokotteen aiemmin HPV:lle altistumattomille antama suoja kaikkien HPV-tyyppien aiheuttamia vaikeimpia kohdunkau-

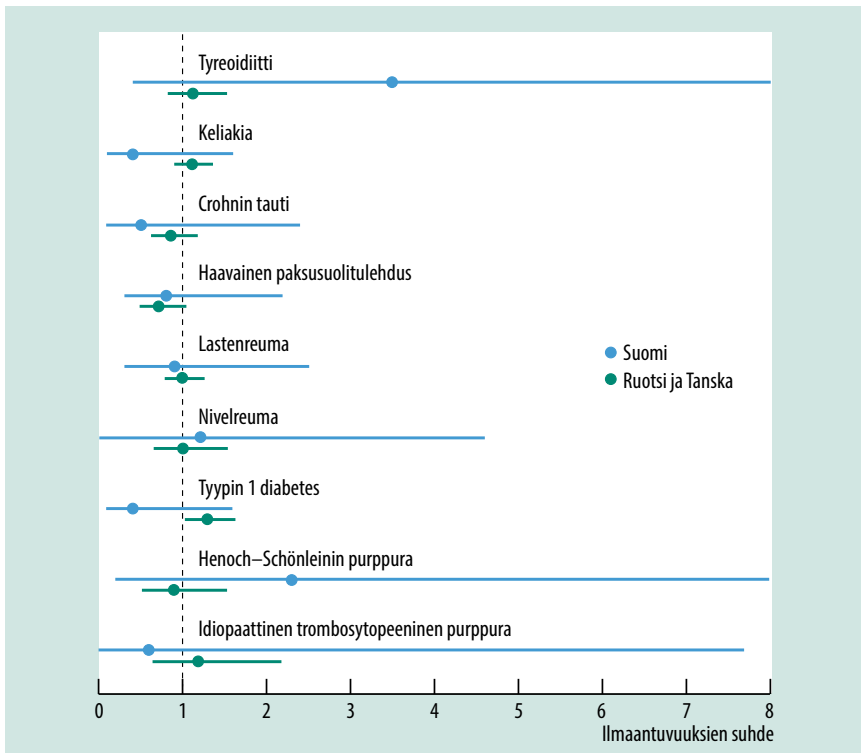
lasyövän esiastemuutoksia (kohdunkaulan epiteelin vaikea dysplasia tai pintasyöpä, CIN III) vastaan oli merkitsevästi nelivalenttisen rokotteen antamaa suojaa parempi (93 % vs 46 %) (15). Rokotteiden teho oli heikompi lähtöryhmien mukaisessa analyysissä, johon otettiin kaikki tutkittavat riippumatta aikaisemmasta HPV-altistuksesta. Tässäkin vertailussa kaksivalenttisen rokotteen antama suoja (46 %) oli parempi kuin nelivalenttisen (16 %).

Rokotteiden välisiä eroja tarkasteltaessa täytyy muistaa, että kohderyhmät eivät olleet identtiset, rokotteita ei suoraan verrattu toisiinsa ja rokotteiden apuaineet olivat erilaiset, samoin päätetapahtumien määritelmät ja kolposkopiabiopsiaan johtaneet hoitopolut. Havainnot sopivat siihen, että kaksivalenttisella rokotteella on HPV-tyyppien 16 ja 18 lisäksi laaja suuren riskin HPV-tyypeiltä 31, 33, 35 ja 45 ristisuojaava vaikutus (21,22). Viimeksi mainittujen syyosuus kohdunkaulasyövän vaikeimmista esiastetapauksista on kolmasosa.

Kliinisesti vaikuttavin tulos molempien tehotutkimusten neljän vuoden aktiivisessa seurannassa oli papakokeen osoittamien solumuutosten, kolposkopiabiopsioiden ja kohdunnapukan kirurgisten, sähkösilmmukkahoittoa vaativien vaikeimpien esiastemuutosten erittäin merkittävä väheneminen HPV-rokotettujen ryhmässä (**KUVA 2**) (15).

Yhdeksänvalenttista HPV-rokotetta nelivalenttiseen verrannut tehotutkimus (Broad Spectrum HPV Vaccine Study) alkoi vuonna 2010 (23). Siihen rekrytoitiin 14 maasta 14 215 iältään 16–26-vuotiaista naista. Rokotteet annettiin kolmen rokotuksen sarjana ja seuranta-aika oli neljä vuotta. Yhdeksänvalenttinen rokote esti lähes 100 % HPV-tyyppien 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 aikaisemmin altistumattomille aiheuttamista kohdunkaulasyövän vaikeista esiasteista.

Nelivalenttinen HPV-rokote suojasi miehiä anogenitaalialueen HPV-vaurioilta ja persistenteilta HPV-infektioilta. Teho aikaisemmin altistumattomien miesten tyyppien 6, 11, 16 ja 18 HPV-infektioita ja -vaurioita vastaan oli yli 90 % ja lähtöryhmien mukaisessa analyysissäkin 60 % (24). Suomalaisessa tutkimuksessa voitiin neljän vuoden ajan seurata 395:tä



KUVA 1. Yleisten autoimmuunitautien ilmaantuvuus vuoden aikana kaksivalenttisen tyyppien 16 ja 18 HPV-rokotteiden saajilla verrattuna hepatiitti B -virusrokotteiden saajiin Suomessa sekä nelivalenttisen HPV-rokotteiden saajilla verrattuna samanikäiseen väestöön Ruotsissa ja Tanskassa (19,20).

HPV-tyyppejä 16 ja 18 vastaan rokotettua sekä 149:ää rokottamatonta nuorta miestä, ja rokotteiden suoja tyyppien 11, 16, 18, 31, 33 ja 45 HPV-infektioita vastaan oli tilastollisesti merkitsevä (25). HPV-rokotteet ovat siis yhtä tehokkaita miehille ja naisille, mikä tukee sukupuolineutraalia HPV-rokoteohjelmaa.

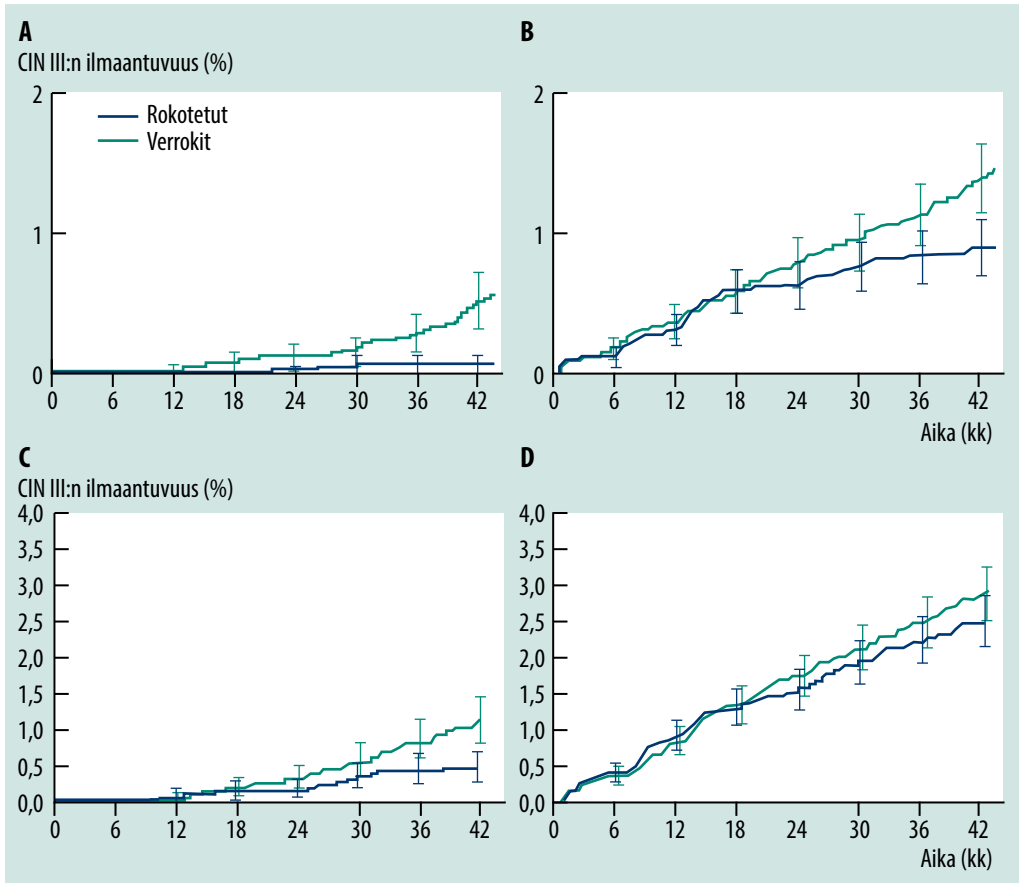
Rokotteiden pitkäaikaistehoa tutkitaan Pohjoismaissa, joissa rokotettujen rekisterit voidaan yhdistää syöpärekistereihin. Teimme 2 465 kaksivalenttisella HPV-rokotteella rokotetun ja 15 627 rokottamattoman samanikäisen kymmenen vuoden seurannan, jonka päätapahtuma oli kohdunkaulasyövän vaikein esiaste CIN III tai leviävä syöpä. Rokotteen teho lähtöryhmien mukaisessa analyysissä oli 66 %, sama kuin neljän vuoden aikana tehotutkimuksissa (26). Tanskan, Islannin, Norjan ja Ruotsin 2 084:ää nelivalenttisen rokotteiden saanutta seurattiin kahdentoista vuoden ajan. Rokotetuilla ei todettu yhtään niin sanottua läpilyöntitau-

pausta eli kohdunkaulasyövän vaikeaa esiastetta, mutta verrokkit puuttuivat (27).

Vastikään on ensimmäistä kertaa saatu näyttöä siitä, että HPV-rokottaminen suojaa leviävältä syövältä. Yhdistimme kaikki HPV-rokotettujen ja rokottamattomien kohortit syöpärekisteriin. Seitsemän vuoden seurannassa 17 838 rokottamattomalla oli kymmenen HPV:hen liittyvää syöpää (8,0/100 000 seurantavuotta), 9 529 HPV-rokotetulla ei yhtään. Tämä 100 %:n teho oli tilastollisesti merkitsevä. Muiden syöpien ilmaantuvuudessa kohortit eivät eronneet (16).

HPV-rokotusohjelmat

Tyttöjen HPV-rokotusohjelmat vaihtelevat eri maissa. Yhdysvalloissa, Saksassa ja Ranskassa rokottamisen hoitaa lääkäri. Rokotteen hankkimista tuetaan yhteiskunnan varoin, mutta rokotuskattavuus on silti erittäin vähäinen,



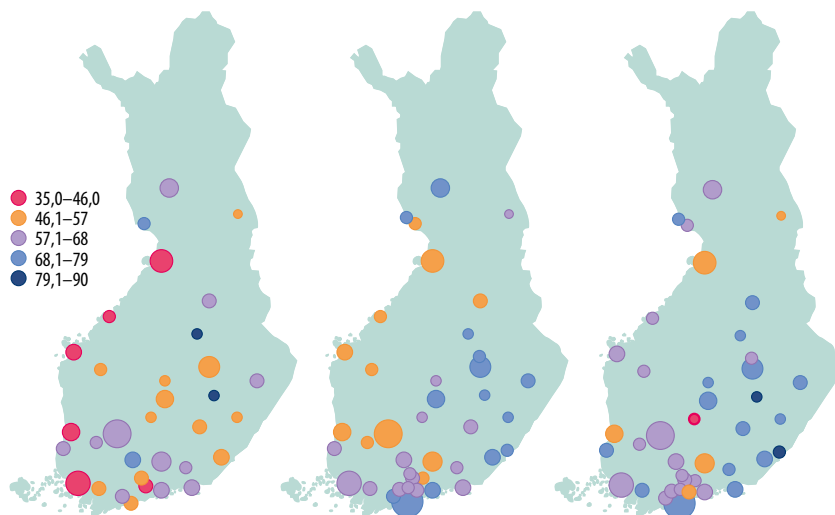
KUVA 2. Kohdunkaulasyövän vakavien esiastemuutosten (kohdunkaulan epiteelin vaikea dysplasia tai pinta-syöpä, CIN III) kumulatiivinen ilmaantuvuus kaksi- ja nelivalenttisen HPV-rokotuksen jälkeen (15). **A)** Kaksivalenttinen tyyppien 16 ja 18 HPV-rokote, HPV:lle aikaisemmin altistumattomat (lähtöryhmissä pysyneiden mukainen analyysi). **B)** Kaksivalenttinen rokote, kaikki tutkittavat (lähtöryhmien mukainen analyysi). **C)** Nelivalenttinen tyyppien 6, 11, 16 ja 18 HPV-rokote, HPV:lle aikaisemmin altistumattomat (lähtöryhmissä pysyneiden mukainen analyysi). **D)** Nelivalenttinen rokote, kaikki tutkittavat (lähtöryhmien mukainen analyysi).

20–40 %. Paras rokotuskattavuus on saavutettu maissa, joissa rokotetaan kouluissa. HPV-rokotusmäärät ovat hyvät esimerkiksi Englannissa ja Ruotsissa, joissa rokotuskattavuus on 80 %. Australiassa ja Suomessa tyttöjen HPV-rokotuskattavuus on 70 %.

Suomessa 13-vuotiaiden tyttöjen HPV-rokotuskattavuus on 70 %, mutta länsirannikolla Porista Ouluun se on ollut vain 50–60 % (KUVA 3). Rokotusvastaisuus, joka selittää osan länsirannikon välttävistä kattavuudesta, näyttäisi kymmenessä vuodessa vähentyneen, sillä kattavuus on suurentunut 70 %:iin. On silti huomionarvoista, että 13-vuotiaiden suomalaistytöjen vihurirokotuskattavuus oli

1970-luvulla niin ikään vain 70 %. Kohderyhmä on vaikea.

Erittäin hyvä 90 %:n rokotuskattavuus ja sen myötä erinomainen vaikuttavuus on saavutettu Skotlannissa (28). Siellä on käytetty kaksivalenttista rokotetta kymmenisen vuotta, ja ensimmäisten rokotettujen ikäkohorttien naiset ovat tulleet ensi kertaa seuloon. Näissä rokotetuissa ikäkohorteissa kohdunkaulasyövän vaikeimpien esiasteiden määrä on vähentynyt 94 % (29). Hyviä vaikuttavuustuloksia, kun päätapahtumana on ollut HPV-infektioiden esiintyvyys, on raportoitu pienempienkin kattavuuksien aineistoista Australiasta ja Suomesta (22).



KUVA 3. Kolmetoistavuotiaiden tyttöjen HPV-rokotuskattavuus (%) kymmenen viime vuoden aikana. Vuoden 1994 syntymäkohortti (vasemmalla) osallistui 33 kunnassa paikkakuntasatunnaistettuun eri rokotusstrategioiden vaikuttavuustutkimukseen, jossa käytettiin joko tyyppien 16 ja 18 HPV-rokotetta tai hepatiitti B -virus-rokotetta. Vuosien 1999 (keskellä) ja 2004 (oikealla) syntymäkohortit osallistuivat kansalliseen HPV-rokotusohjelmaan.

Sukupuolineutraali HPV-rokotus – Suomen malli

Suomalaiset väestön seksuaalikäyttäytymiseen sekä HPV-infektioiden ja kohdunkaulasyövän ilmaantuvuustietoihin perustuvat mallit ennustivat laumasuojan syntyvän suurella (90 %) tyttöjen HPV-rokotuskattavuudella yhtä hyvin kuin tyttöjen ja poikien vastaavalla kattavuudella (27,28). Jos tyttöjen rokotuskattavuus on tätä pienempi, se on mallien mukaan korjattavissa tyttöjen ja poikien rokottamisella, vaikka kattavuus olisi vielä pienempikin (30,31). Mallien mukaan sukupuolineutraali HPV-rokotus voi lisätä laumasuojan kestävyyttä kattavuuden notkahduksia vastaan (32).

Rokotusstrategian parempi vaikuttavuus piti kuitenkin osoittaa satunnaistetulla tutkimuksella. Toteuttamiemme kolmannen vaiheen tehotutkimusten onnistuminen johti paikkakuntasatunnaistettuun vaikuttavuustutkimukseen. Siihen kutsuttiin kaikki 80 272 yläkouluikäistä 1992–1995 syntynyttä tyttöä ja poikaa 33:lta paikkakunnalta. Halusimme vastata kysymykseen, onko sekä tyttöjen että poikien rokottaminen paitsi yhtä turvallista, myös vaikuttavampaa. Satunnaistimme kunnat kolmeen tutkimushaaraan. Yhdessätoista kunnassa ro-

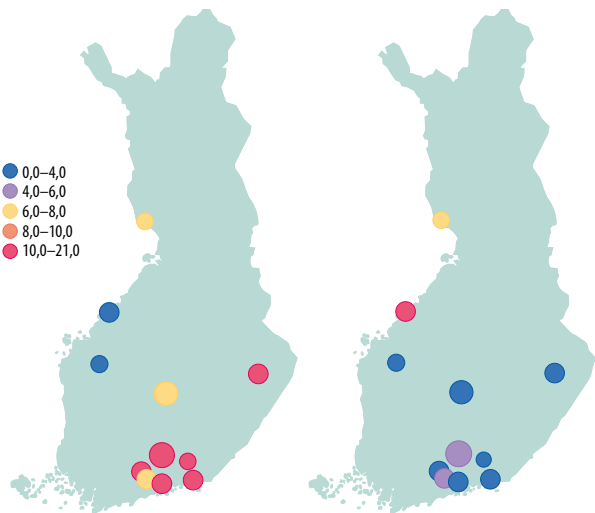
kotettiin sekä tytöt että pojat (HPV-rokote), yhdessätoista kunnassa tytöt (HPV-rokote) ja yhdessätoista kunnassa tytöt ja pojat (verrokki-rokotteena hepatiitti B -virusrokote).

Ennen satunnaistamista varmensimme paikkakuntien vertailukelpoisuuden HPV-tyyppien 16 ja 18 esiintyvyyden kannalta THL:n äitiysneuvolabiopankin avulla. Tämä takasi tutkimukselle tarvittavan tilastollisen voiman (22). Tutkimus toteutettiin vuosina 2007–2014 kaksivalenttisella rokotteella HPV-rokotuksen osalta koskemattomassa väestössä. Rekrytoimme 20 514 tyttöä (HPV-rokotuskattavuus 45–48 %) ja 11 661 poikaa (rokotuskattavuus 20–30 %) (22). HPV-rokottamisen lisääntymisen myötä vastaavaa, satunnaistettua HPV-rokotusstrategian vaikuttavuustutkimusta ei voida enää tehdä.

Mikro-organismin perusuusiutumisluku (basic reproduction number, R_0) kertoo, miten suuren määrän uusia infektoituneita yksi infektoitunut henkilö saa aikaan ympäristössään sekä epäsuorasti siitkin, miten suuri rokotuskattavuus tarvitaan laumasuojan synnyttämiseen. Erittäin tarttuvan tuhkarokkoviruksen R_0 on 10, influenssaviruksen 4 ja HPV:n useimmiten noin 1. Biologisten ominaisuuksien ja pitkän paranemisajan vuoksi HPV16:n R_0 on

KUVA 4. Sukupuolineutraalin HPV-rokotusstrategian vaikuttavuus (%). Kokonaisuoja¹ (suora rokotusuoja ja laumasuoja) mitattuna 18-vuotiaiden naisten kohdunkaulan tyyppien 18, 31, 33 ja 35 HPV-infektioiden esiintyvyyden vähenemisenä vuosina 2007–2009 rokotetuissa vuosien 1992–93 syntymäkohorteissa (vasen) ja vuosien 1994–95 syntymäkohorteissa (oikea) vuodesta 2011 (vasen) vuoteen 2014 (oikea).

¹Painotettu rokotettujen ja rokottamattomien osuuksilla



kuitenkin noin 4 (16,22). Tämä selittää sen, että HPV16:ta vastaan emme paikkakuntasatunnaistetussa tutkimuksessamme saavutetuilla rokotuskattavuuksilla saaneet aikaan laumasuojaa (21,22). Vain Skotlannin tyttöjen yli 90 %:n rokotuskattavuus on saanut aikaan rokottamattomienkin HPV16-laumasuojan (28).

Laumasuoja ja erittäin hyvä kokonaissuoja vaikutus syntyivät pienen R_0 :n HPV-tyyppejä 18, 31, 33 ja 35 vastaan nopeasti parissa vuodessa, vaikka vain 20 % pojista ja 45 % tytöistä rokotettiin (KUVA 4) (22). Rokottamattomien tyttöjen laumasuojaan ei poikien HPV-rokotuksen ansiosta välttämättä tarvittu rokotettujen tyttöjen suojaamia rokottamattomia poikia. Pelkkä tyttöjen 45 %:n HPV-rokotuskattavuus sai aikaan laumasuojan rokottamattomille tytöille hitaammin ja vain HPV18:aa vastaan (22). Kun Suomen kattavuudet otetaan huomioon, tarjoaa sekä tyttöjen että poikien rokottaminen parhaan kokonaissuojan eli vaikuttavuuden.

Kustannusvaikuttavuus

THL:n HPV-tautitaakkatyöryhmä selvitti vuonna 2011 HPV-rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta sellaisenaan ja seulonnan kanssa. Tyttöjen HPV-rokotusohjelma on selvästi kustannuksia säästävää toimintaa, jolla vähennetään seulonnan jatkotutkimuksia HPV:n aiheuttamien löydösten vähentyessä. Myös esiasteiden ja syöpien määrä sekä niiden

diagnoosiikan, hoidon ja seurannan kustannukset vähenevät. Säästöjä syntyy moninkertaisesti rokotusohjelman hintaa enemmän. Kun rokotusohjelma yhdistetään seulontaan, kustannusvaikuttavuus paranee vielä enemmän. Rokotettujen ikäluokkien seulontakertoja pystytään vähentämään yhteen tai kahteen, kun altistuminen suuren riskin HPV-tyypeille pienenee. HPV-seulonnan papakoetta paremmat negatiivinen ja positiivinen ennustearvo korostuvat, kun esiasteita todetaan vähemmän (33). Kokonaiskustannukset pienenevät nykyisestä runsaasta 40 miljoonasta eurosta reilusti alle puoleen, ja samalla tuotetun terveyden (menetettyjen elinvuosien vähenemä, laatu-painotteen elinajan lisä) määrä kaksinkertaistuu.

Nykyisillä halvoilla HPV-rokotteen hinnoilla edellä mainitut asiat pätevät myös sukupuolineutraaliin rokottamiseen. Lisäksi saadaan hyödyt poikien suojaamisesta – tärkeimpänä suojasuunielusyöpiä vastaan. Säästöt toteutuvat täysimääräisinä, kun rokotetut ikäluokat tulevat seulontaikään.

HPV-rokotusvastaisuus

Sensatiivihakuinen uutisointi HPV-rokottamisen aiheuttamista terveyshaitoista ei ole perustunut kontrolloituihin tutkimuksiin. Siksi näytönaste terveyshaitoista on pieni tai sitä ei ole ja osoitus kausaalisuudesta puuttuu. HPV-rokoteannoksia on annettu jo satoja miljoonia. Roko-

tettujen sairastavuus ei kuitenkaan ole lisääntynyt verrattuna samanikäisiin rokottamattomiin. Haittojen vääristynyt uutisointi on aiheuttanut kohtalokkaita seurauksia, kun rokotuskattavuus on vähentynyt ja rokotuskielteisyys lisääntynyt. Varoittavia esimerkkejä ovat Tanska ja Japani, joissa rokotuskattavuus romahti oletettujen haittojen virheellisen uutisoinnin myötä.

HPV-rokottaminen on pyritty yhdistämään harvinaisiin kroonisiin terveysongelmiin kuten pitkäaikaiseen kipuoireyhtymään, pystyasennon provosoimaan takykardiaan, krooniseen väsymysoireyhtymään ja äkilliseen polyradikuliittiin. Kohu-uutisoinnin takia Euroopan lääkevirasto EMA on tehnyt systemaattisia arvioita ja todennut, että HPV-rokotuksella ei ole yhteyttä näihin oireyhtymiin. Monissa tapauksissa rokotetulla oli esiintynyt kyseisiä oireita jo ennen rokottamista.

Globaalit ja kansalliset järjestöt ovat korostaneet, että HPV-rokotteen terveyshyödyt ylittävät moninkertaisesti sen mahdolliset terveyshaitat. Kielteinen raportointi, joka ei perustu tieteelliseen näyttöön, on haitallista ja voi johtaa nuorten kieltäytymiseen HPV-rokotuksista. Pitkällä aikavälillä se voi olla hengenvaarallinen päätös. Mitään rokotetta ei ole tutkittu yhtä perusteellisesti kuin HPV-rokotetta, ja turvallisuuden seuranta jatkuu.

Lopuksi

Onkogeenisten HPV-tyyppien aikaansaama tautitaakka on suuri mutta pienenee nopeasti vaikuttavalla HPV-rokotuksella. Organisoituun ja opportunistiseen kohdunkaulasyövän seulontaan perustuvan sekundaariprevention mahdollisuudet ovat rajalliset, kun taas suuri HPV-rokotuskattavuus mahdollistaa jopa onkogeenisten HPV-tyyppien hävittämisen.

Ydinasiat

- ▶ HPV-rokote koostuu yhdestä viruksen pinta-proteiinista, joka viruksenkaltaisia partikkeleita muodostaessaan on erinomaisen antigeeni mutta aiheuttaa vain vähän haittavaikutuksia.
- ▶ HPV-rokote suojaa HPV-infektioilta sekä niiden aiheuttamilta syövilä ja syövän esiasteilta.
- ▶ Tyttöjen ja poikien rokottaminen saa aikaan parhaan laumasuojan ja voi riittävän rokotuskattavuuden myötä mahdollistaa onkogeenisten HPV-tyyppien juurimisen väestöstä.
- ▶ HPV-rokotettujen syöpäseulontoja voidaan tulevaisuudessa merkitsevästi harventaa.

Primaaripreventio mahdollistuu, mutta vain jos HPV-rokotusohjelma on sukupuolineutraali. ■

* * *

Kiitämme LKT Tuija Leinoa (THL) ja TTM Tiina Erikssonia (TaY) kuntakohtaisista rokote-kattavuustiedoista, FM Kari Natusta (TaY) kattavuus- ja HPV-kokonaissuojakartoista sekä FM Mirjami Saarta kielentarkistuksesta. Kiitämme tutkimusprofessori Pauli Leinikkiä ja professori Eero Pukkalaa tuesta ja tämän käsikirjoituksen korjaus-ehdotuksista.

MATTI LEHTINEN, LT, strateginen vierailijaprofessori
Karoliininen instituutti, Tukholma, Ruotsi
Tutkimusjohtaja, Tampereen yliopisto

PEKKA NIEMINEN, LKT, osastonylilääkäri
HYKS, naistentaudit ja synnyttykset, Helsingin yliopisto

JORMA PAAVONEN, LKT, emeritusprofessori
Helsingin yliopisto

SUMMARY

Effectiveness of HPV vaccination in Finland

Oncogenic (high-risk, hr) human papillomaviruses (HPVs) cause an enormous disease burden. This disease burden can be controlled and lowered with effective HPV vaccination programs. High vaccination coverage and gender-neutral vaccination can lead to eradication of hrHPVs. HPV vaccines are safe. Health gains obtained by HPV vaccination clearly exceed adverse effects. No other human vaccine has been studied more thoroughly than the HPV vaccines. Effective implementation of HPV vaccination can provide considerable health care savings.

KIRJALLISUUTTA

- de Martel C, Plummer M, Vignat J, ym. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV types. *Int J Cancer* 2017;141:664–70.
- Salo H, Nieminen P, Kilpi T, ym. Divergent coverage, frequency and costs of opportunistic and organized Pap testing in Finland. *Int J Cancer* 2014;135:204–13.
- NORDCAN – Syöpätilastoja Pohjoismaista. www-dep.iarc.fr/NORDCAN/FI/frame.asp.
- Haeggbloom L, Ramqvist T, Tommasino M, ym. Time to change perspectives on HPV in oropharyngeal cancer. A systematic review of HPV prevalence per oropharyngeal sub-site the last 3 years. *Papillomavirus Res* 2017;4:1–11.
- zur Hausen H, Gissmann L, Steiner W, ym. Human papillomaviruses and cancer. *Bibl Haematol* 1975;43:569–71.
- Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, ym. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1983;80:3812–5.
- Lehtinen M, Dillner J, Knekt P, ym. Serological diagnosis of human papillomavirus type 16 infection and the risk of cervical carcinoma. *BMJ* 1996;312:537–9.
- Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T, ym. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1633–8.
- Björge T, Dillner J, Anttila T, ym. Prospective sero-epidemiological study of role of human papillomavirus in non-cervical anogenital cancers. *BMJ* 1997;315:646–9.
- Mork J, Lie AK, Glatte E, ym. A prospective study on human papillomavirus as a risk factor for head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001;344:1125–31.
- Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991;185:251–7.
- FUTURE Study Group. Efficacy of a quadrivalent HPV types 8/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine in the prevention of cervical intraepithelial neoplasia grades 2/3 and adenocarcinoma in situ: a randomized controlled trial. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch X, ym. Efficacy of a prophylactic adjuvanted L1 VLP vaccine against infection with HPV16/18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161–70.
- Lehtinen M, Herrero R, Mayaud P, ym. Studies to assess long-term efficacy and effectiveness of HPV vaccination in developed and developing countries. *Vaccine* 2006;24:233–41.
- Lehtinen M, Dillner J. Clinical HPV vaccine trials and beyond. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:400–10.
- Luostarinen T, Apter D, Diller J, ym. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer* 2018;142:2186–7.
- Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, ym. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ* 2010;340:c712.
- Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, ym. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:1223–33.
- Lehtinen M, Eriksson T, Apter D, ym. Safety of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in adolescents aged 12–15 years: Interim analysis of a large community-randomized controlled trial. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:3177–85.
- Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, ym. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013;347:f5906.
- Lehtinen M, Luostarinen T, Vänskä S, ym. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: results of a community randomised trial (III). *Int J Cancer* 2018 [painossa].
- Lehtinen M, Söderlund-Strand A, Vänskä S, ym. Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against HPV. Results of a community randomized trial (I). *Int J Cancer* 2018;142:949–58.
- Joua EA, Giuliano AR, Iversen OE, ym. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711–23.
- Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, ym. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401–11.
- Lehtinen T, Söderlund-Strand A, Petaja T, ym. Prevalence of human papillomavirus (HPV) DNA in men vaccinated with HPV16/18 vaccine as early adolescents. *J Infect Dis* 2017;216:966–8.
- Lehtinen M, Lagheden C, Söderlund-Strand A, ym. Ten year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point -registry-based follow-up of randomized trial cohorts. *BMJ Open* 2017. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015867.
- Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, ym. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. *Clin Infect Dis* 2018;66:339–45.
- Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, ym. Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009–2013. *Emerg Infect Dis* 2016;22:56–64.
- Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, ym. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2013;17:1293–302.
- Barnabas R, Laukkanen P, Koskela P, ym. The epidemiology of HPV16 and cervical cancer in Finland and the potential of vaccination. *PLoS Med* 2006;3. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030138.
- Vänskä P, Auranen K, Apter D, ym. Impact of vaccination on 14 high-risk HPV type infections: a mathematical modelling approach. *PLoS One* 2013;8. DOI: 10.1371/journal.pone.0072088.
- Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, ym. Human papillomavirus vaccination of boys and extended catch-up vaccination: effects on the resilience of programs. *J Infect Dis* 2016;213:199–205.
- El-Zein M, Richardson L, Franco EL. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: cytology, molecular testing, both or none. *J Clin Virol* 2016;76(Suppl 1):S62–8.

SIDONNAISUDET

Matti Lehtinen: Apurahoja Tampereen yliopistolle (Merck, GSK Biologicals)

Pekka Nieminen: Ei sidonnaisuuksia

Jorma Paavonen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Merck)